Дата публикации: 01.09.2026
DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_30
УДК 616.441-008.64

Publication date: 01.09.2026
DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_30
UDC 616.441-008.64

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ

**И.Н. Чадова, Н.Г. Беляев**
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, Россия

**Аннотация.** ***Введение.*** Первичный гипотиреоз – самая распространенная патология щитовидной железы, заболеваемость которой неуклонно растет. Наибольшую сложность составляет его выявление на ранней субклинической стадии, в течение которой развиваются различного рода сопутствующие нарушения. ***Методы.*** Источники для анализа – преимущественно базы PubMed, Scopus, Web of Science. ***Результаты.*** Освещены основные проблемы ранней диагностики гипотиреоза: маскировка клинических проявлений симптомами сопутствующих заболеваний, наличие «серой зоны» референса, спонтанная нормализация тиреотропного гормона, случаи тиреоидного тканевого дефицита при нормальных лабораторных показателях. Обоснован алгоритм мультипараметрической диагностики, включающий анализ белковых маркеров, дополняющий стандартный протокол обследования. ***Заключение.*** Оценка «белых пятен» в диагностике показала необходимость поиска дополнительных путей верификации заболевания, одним из которых может стать использование мультипараметрической панели белковых маркеров.
**Ключевые слова:** гипотиреоз, субклиническая стадия, диагностика, белковые маркеры.

# CURRENT CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS OF SUBCLINICAL PRIMARY HYPOTHYROIDISM AND PROSPECTS FOR THE USE OF PROTEIN MARKERS

**I.N. Chadova, N.G. Belyaev**
North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

**Abstract**. ***Introduction.*** Primary hypothyroidism is the most common thyroid pathology, with an incidence rate that is steadily increasing. The greatest challenge lies in its detection at the early subclinical stage, during which various concomitant disorders develop in the body. ***Methods.*** The sources analyzed primarily include PubMed, Scopus, and Web of Science databases. ***Results.*** The article highlights the key issues in the early diagnosis of hypothyroidism: the masking of clinical signs by symptoms of comorbid conditions, the existence of a “gray zone” for the upper reference limit, the spontaneous normalization of initially elevated thyroid-stimulating hormone levels, and cases of tissue thyroid deficiency despite normal laboratory values. A multiparametric diagnostic algorithm is proposed and theoretically substantiated; it includes the analysis of protein markers of tissue metabolism and regulatory proteins as a supplement to the standard examination protocol. ***Conclusion.*** The assessment of “blind spots” in the diagnosis of subclinical hypothyroidism demonstrates the need for additional verification methods, one of which could be the use of a multiparametric panel of protein markers.
**Keywords:** hypothyroidism, subclinical stage, diagnostics, protein markers.

**Введение.** Первичный (тиреогенный) гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний (95% случаев) и наиболее частой патологией щитовидной железы. К его этиологическим факторам относятся: аутоимунный тиреодит, операционные вмешательства, лечение радиоактивным йодом, дефицит йода, а также попадание в организм тяжелых металлов и токсинов [1]. 80% всех зафиксированных случаев патологии приходится на субклиническую (скрытую) стадию, диагностируемую – у 10% взрослого и 14% пожилого (старше 70-ти лет) населения Российской Федерации [2]. Тревожной тенденцией последних лет является постепенное увеличение численности больных, что может быть обусловлено рядом причин. Так, согласно данным исследования, ранее перенесенная

инфекция COVID-19 в значительной степени усиливает вероятность возникновения гипотиреоза [3]. К группе риска относятся лица, проживающие в местности с избытком фтора, кальция и с дефицитом селена в воде, пожилые люди, некоторые этносы [4]. Усиление негативной экологической обстановки и обострение социальной нестабильности, а также связанное с этим повышение уровня стресса населения также неблагоприятным образом сказываются на здоровье щитовидной железы [5].

Серьезная проблема, стоящая перед медиками на этапе диагностики, заключается в том, что начальная форма гипотиреоза длительное время может протекать в латентной форме. Это связано с тем, что нарастание тиреоидной недостаточности происходит крайне медленно [6]. Кроме того, в связи с тем, что тиреоидные гормоны вовлечены сразу во множество физиологических процессов, гипотиреоз может проявляться в виде широкого спектра клинических симптомов [7], маскирующих их истинную причину, что еще более затрудняет процесс своевременной диагностики. К классической же триаде его симптомов относят заторможенность, слабость, ощущение холода, имеющие сугубо неспецифический характер, что также не способствует верификации причины подобных состояний. В этой связи процесс постановки диагноза обычно занимает от нескольких месяцев до 2-3 лет и более, что приводит к позднему назначению заместительной терапии, прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и других клинических проявлений: поражений кожи, слизистых, органов чувств, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей, а также центральной и периферической нервных систем [8].

Учитывая вышеизложенное, очевидна необходимость применения эффективной и точной методики своевременной диагностики данного заболевания. В этой связи цели работы – анализ эффективности существующего подхода к диагностике первичного гипотиреоза на субклинической стадии и обоснование перспективы применения белковых маркеров в качестве альтернативного метода.

**Методы и организация исследования.** Первый этап работы выполнен в виде литературного обзора научных статей из международных библиографических баз данных: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Embase, Cochrane Library (CENTRAL), Google Scholar. Содержание статей, отобранных для анализа, включает: анализ различных аспектов проблематики диагностики гипотиреоза на субклинической стадии, описание этиологии, симптомов, метаболических и тканевых эффектов дефицита тиреоидных гормонов, влияние данных процессов на белковые маркеры на всех стадиях развертывания болезни, характеристику белковых маркеров. Второй этап работы – составление алгоритма мультипараметрического белкового анализа и его экономическое обоснование на основе синтеза изученной информации. В обзор включены публикации, преимущественно вышедшие не ранее 2020 г.

**Результаты исследования и их обсуждение.** На сегодняшний день золотым стандартом лабораторной диагностики гипотиреоза является определение сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сочетании с оценкой свободного тироксина (Т4) для верификации формы заболевания. Так, уровень ТТГ – регуляторного гормона гипофиза – стабилизируется в крови крайне медленно и в связи с этим отражает гормональный статус за последние 7-8 недель. Свободный тироксин – метаболический гормон щитовидной железы – напротив, позволяет судить о тяжести нарушения в настоящий момент времени. На субклинической стадии уровень ТТГ, чувствительно реагируя даже на минимальное снижение концентрации Т4 в крови (1-2%), начинает постепенно и в значительной степени повышаться, стимулируя тем самым секреторную активность щитовидной железы по выработке Т4 [9]. В зависимости от уровня нарушений и компенсаторных возможностей организма это позволяет поддерживать Т4 на оптимальном уровне от нескольких месяцев до нескольких лет (иногда более 10 лет) [10]. При этом состояние больного на данном этапе развития патологии не является тяжелым, так как периферические ткани

организма все еще не испытывают нехватки в тироксине. Таким образом, о наличии субклинической стадии гипотиреоза судят по повышению концентрации ТТГ при нормальном уровне свободного Т4, концентрация которого снижается только при переходе заболевания в манифестную форму.

Однако при установленных референсных значениях, являющихся ориентиром для выявления патологического изменения уровня ТТГ, одной из неразрешенных проблем диагностики является часто встречающаяся (35-50% пациентов) спонтанная нормализация уровня ТТГ у индивидуумов с изначальным диагнозом «субклинический гипотиреоз» [7], ведущая к гипердиагностике и необоснованному назначению левотироксина. В данном случае измененные изначально показатели (в диапазоне до 10 мЕд/л) обычно в течение 10-ти месяцев приходят в норму. Кроме того, повышение ТТГ может быть следствием ряда иных, нежели рассматриваемая патология, факторов: влияния некоторых фармакологических препаратов, резистентности к тиреоидным гормонам, тиреотропиномы, психических заболеваний, первичной надпочечниковой недостаточности, синдрома эутиреоидной патологии, хронической почечной недостаточности [11]. Это еще больше усложняет процесс постановки верного диагноза.

С другой стороны, клинические признаки дефицита тиреоидных гормонов могут проявляться даже при уровне ТТГ, соответствующем референсным значениям. Одной из причин этого может являться конкуренция Т4 и Т3 с эндогенными деструкторами – загрязнителями (например, бисфенолом А или фтолатами) за рецепторы тканей, блокирующимися под влиянием последних [12]. В результате клетки начинают «голодать» без гормона, хотя уровень Т4 в крови остается прежним. Поскольку гипофиз регистрирует нормальную концентрацию гормонов Т3 и Т4, он не увеличивает выработку ТТГ и результаты стандартного анализа остаются в пределах нормы.

Отсутствие повышения ТТГ в скрытую стадию гипотиреоза может являться и следствием попадания в организм из пластика, пестицидов или обработанной воды таких веществ, как перхлораты, фтор, бром. Обладая большим сродством к натрий-йодному симпортеру (насосу), они успешно конкурируют с йодом, блокируя его поступление в щитовидную железу. В результате железо начинает вырабатывать «дефектные» гормоны с низким содержанием йода, принимаемые гипофизом за нормальный Т4, из-за чего не происходит своевременного усиления продукции ТТГ [13].

В связи с тем, что необходимым условием активации Т4 в тканях является его превращение в Т3 благодаря ферментам (дейодиназам) их блокировка тяжелыми металлами, поступающими в организм (ртуть, свинец, кадмий), может привести к тканевому гипотиреозу, зачастую упускаемому из виду при стандартном обследовании [14]. Помимо этого, некоторые загрязнители (например, полихлорированные бифенилы) способны вытеснить из транспортных белков в кровь Т4. При этом кратковременно повышается уровень свободного Т4, что регистрируется гипофизом как его избыток. Это ведет к неоправданному снижению выработки ТТГ на фоне реального тканевого дефицита Т4 [15].

До сих пор дискуссионным остается вопрос о корректности установленных референсных значений ТТГ, которые в настоящее время ограничены рамками от 0,35 до 4,50 мкМЕ/мл. Так, в многочисленных исследованиях показано, что повышение уровня ТТГ свыше 2,5 мкМЕ/мл часто служит индикатором аутоиммунных заболеваний щитовидной железы – основной причины первичного гипотиреоза [16]. Кроме того, экспериментальным путем установлено, что верхний предел референсных значений ТТГ существенно зависит от возраста и даже этнической принадлежности. С возрастом уровень ТТГ физиологически растет. У людей старше 70-80 лет значения в районе 6-7,5 мкМЕ/мл могут быть вариантом нормы и не требовать лечения, в то время, как для молодых людей это явный гипотиреоз [17]. Касательно же межэтнических различий известно, что у лиц негроидной расы средний уровень ТТГ ниже, чем у европеоидов, а у лиц азиатского происхождения он может быть выше при отсутствии патологий [18]. Это еще раз подтверждает необходимость

индивидуального подхода к интерпретации результатов анализов.

Учитывая вышеизложенное, очевидна необходимость применения дополнительных методов диагностики гипотиреоза на ранних стадиях. В их основе может лежать определение белковых маркеров, концентрация которых в плазме крови значимо изменяется уже на субклинической стадии первичного гипотиреоза по сравнению с состоянием нормы (эутиреозом). Однако в плазме крови присутствует крайне мало белков, специфичных для такой патологии, в связи с чем предполагается использование не одного, а мультипараметрической панели маркеров нарушений обменных процессов, сопряженных с начальной стадией гипотиреоза. В этом случае анализ изменения их количественного уровня позволит с высокой вероятностью поставить либо опровергнуть данный диагноз.

На основании ранее определенных белковых маркеров манифестной (2-я) и осложненной (3-я) стадий гипотиреоза (явные стадии) [19] можно предположить наличие характерных изменений концентрации некоторых из них уже на субклинической стадии, для которых подобные маркеры официально еще не задокументированы. К таким белкам 2 и 3 стадий относят компоненты комплементы C2, C3, C4A плазмы крови, серотрансферрин, α-1-антихимотрипсин и гаптоглобин, количественный уровень которых достоверно повышен по сравнению с нормой, а также паранеопластический антиген-подобный 6A (PNMA6A) и α-2-макроглобулин (A2M) белки, концентрация которых, напротив, снижается при выраженном течении данного заболевания. Перечисленные белки не являются строго специфичными для гипотиреоза, так как изменение их концентрации – результат вторичных сдвигов: системного воспаления (белки системы комплемента, гаптоглобин, серотрансферрин, α-1-антихимотрипсин) и метаболических нарушений (серотрансферрин, α-1-антихимотрипсин, гаптоглобин, PNMA6A и A2M). Поскольку на субклинической стадии гипотиреоза классические воспалительные реакции еще не выражены, а метаболические сдвиги уже проявляются, можно предположить, что использование из всех указанных выше белков только PNMA6A и A2M, не связанных с воспалительной реакцией, в качестве маркеров ранней диагностики будет более эффективным. Несмотря на отсутствие прямых публикаций по динамике PNMA6A и A2M именно при субклиническом гипотиреозе их участие в фундаментальных процессах клеточного метаболизма позволяет рассматривать их как потенциальные предикторы ранних гормональных нарушений. Приведем основные их характеристики.

PNMA6A обладает высокой нейроэндокринной специфичностью. Он регулирует внутриклеточные сигнальные пути, клеточный цикл, апоптоз в мозге и нейроэндокринных тканях, являющихся в значительной степени уязвимыми к дефициту T3 и T4. В этой связи данный белок весьма чувствительно реагирует на угнетение метаболизма в клетках данных структур на начальной стадии развития гипотиреоза, что проявляется в такой симптоматике, как «туман в голове», усталость и в виде различных когнитивных нарушений [20]. Поэтому снижение его концентрации в плазме крови может указывать на вовлеченность нейроэндокринной системы в патологический процесс еще до начала развертывания явной воспалительной реакции на манифестной стадии.

A2M – это массивный гликопротеид, захватывающий и нейтрализующий протеазы, бесконтрольно уничтожающие межклеточный матрикс при воспалении или дефиците гормонов. Когда дефицит тиреоидных гормонов приводит к снижению общей скорости синтеза белков в гепатоцитах, это в первую очередь сказывается именно на таких сложных молекулах, как A2M, так как их синтез весьма энергозатратен. Поэтому уменьшение концентрации в плазме A2M указывает на общее замедление белково-синтетической функции печени (в результате тормозится обновление регуляторных белков плазмы и ткани теряют способность к защите от протеолиза) и является важным диагностическим признаком для субклинической стадии гипотиреоза [21].

Помимо описанных регуляторных белков, отражающих нарушение системных защитных функций организма, в

мультипараметрическую панель маркеров целесообразно включить белки тканевого метаболизма, демонстрирующие реакцию органов мишеней тиреоидных гормонов на их снижение в раннюю – субклиническую стадию гипотиреоза: остеокальцин (маркер ремоделирования костной ткани), гомоцистеин с аполипопротеином В (АроВ) (маркеры сосудистого риска) и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ) (маркер ответа печени) [22]. Так, в самом начале развития гипотиреоза под влиянием снижения тиреоидных гормонов уже наблюдаются следующие изменения количественных показателей данных белков: уменьшение концентрации остеокальцина, указывающее на замедление костного обмена; рост уровня гомоцистеина вследствие замедления метаболизма метионина в печени при дефиците Т3 (накапливаясь в сосудах гомоцистеин вызывает окислительный стресс, повреждая эндотелий; через дефицит поступления оксида азота спазмирует сосуды, провоцируя рост артериального давления, активирует тромбообразование и ускоряет атеросклероз); повышение АроВ (белок «плохого» холестерина) в сосудах по причине ослабления его захвата клетками печени из-за нехватки Т3, заметное снижение ГСПГ [23]. Крайний белок является одним из самых чувствительных маркеров «тканевого» действия тиреоидных гормонов. Вырабатываясь печенью под прямым влиянием Т3, он реагирует на малейшие колебания уровня тиреоидов гораздо чувствительнее, чем остальные. Это делает его самым значимым маркером реального дефицита гормонов в тканях, даже если ТТГ остается в норме. Однако использование перечисленных белков по отдельности для диагностики гипотиреоза являлось бы ошибкой, учитывая их зависимость от ряда других факторов, помимо недостаточности тиреоидных гормонов. Остеокальцин слишком зависит от возраста, приема витамина D и кальция, гомоцистеин чувствительно реагирует на нехватку в организме витаминов группы В, АроВ – на режим питания, диабет и застой желчи. Уровень ГСПГ может существенно колебаться по различным причинам: падать из-за подавления его синтеза инсулином у пациентов с ожирением, меняться непредсказуемо при заболеваниях печени, «маскироваться» приемом контрацептивов или беременностью [24]. Кроме того, данные белки не способны реагировать на снижение тиреоидных гормонов так быстро, как, например, PNMA6A [20]. В этой связи диагностика, проводимая только на основе описанных маркеров тканевого метаболизма, дает вероятность пропустить раннюю «неврологическую» фазу гипотиреоза.

Таким образом, мультипараметрический подход, объединяющий PNMA6A (маркер нейроэндокринной уязвимости), A2M (показатель системной защиты от протеолиза), ГСПГ (индикатор тканевого ответа), а также остеокальцин, АроВ и гомоцистеин позволяет нивелировать погрешности отдельных показателей и получить целостную картину патогенеза субклинического гипотиреоза (табл.). В этой структуре белки метаболизма (например, ГСПГ) показывают, как ткани реагируют на дефицит гормонов, в то время как регуляторные белки (например, α-2-макроглобулин) демонстрируют состояние адаптационных ресурсов организма. Комплексная оценка данных маркеров обеспечивает более четкую диагностику по сравнению с изолированным их применением по отдельности и позволяет преодолеть ограничения традиционного определения уровня ТТГ.

Опираясь на изложенные данные, предлагается следующий алгоритм комплексной диагностики субклинической стадии гипотиреоза:

Шаг 1. Стандартный скрининг. Определение уровня ТТГ и свободного Т4.

Результат: если ТТГ находится в диапазоне 2,5-4,5 мкМЕ/мл (дискуссионная зона) при нормальном Т4, переходим к следующему шагу.

Шаг 2. Оценка «тканевого голода» (мультимаркерная панель). Проводится анализ концентрации шести специфических белков: ГСПГ – оцениваем метаболический отклик печени. Гомоцистеин – определяем наличие эндотелиальной дисфункции и нарушения цикла метионина. АроВ – выявляем нарушения рецепторного захвата ЛПНП и атерогенного сдвига. Остеокальцин – оцениваем сохранность костного метаболизма. α-2-макроглобулин – оцениваем

системную регуляцию и риск деградации матрикса. PNMA6A – устанавливаем вовлеченность нейроэндокринной системы.

Шаг 3. Интерпретация данных (принятие решения).

Вариант А: α-2-М, PNMA6A, маркеры ГСПГ, остеокальцин ниже индивидуальной нормы; маркеры Гомоцистеин, АроВ – выше нормы.

Заключение: подтвержденный тканевой дефицит тиреоидных гормонов. Рекомендуется начало терапии или активное наблюдение, даже если ТТГ формально в норме.

Таблица

Сравнительная характеристика групп биомаркеров для диагностики субклинического гипотиреоза

| Группа белков | Примеры маркеров | Динамика при гипотиреозе | Биологическое значение (что отражают) |
|---|---|---|---|
| Маркеры тканевого метаболизма | ГСПГ, Гомоцистеин, АроВ Остеокальцин | (ГСПГ↓, Гомоцистеин↑ АроВ↑ Остеокальцин)↓ | Отражают реальный «голод» клеток. Показывают, как органы-мишени (печень, кости, сосуды) реагируют на дефицит Т3. |
| Регуляторные белки плазмы | α-2-макроглобулин, PNMA6A | ↓ | Отражают нарушение системных защитных функций и процессов протеолиза. Указывают на сдвиг в работе иммунного надзора. |

Примечание: ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; АроВ – белок аполипопротеин В; PNMA6A – паранеопластический антиген-подобный белок 6А.

Вариант Б: Маркеры в норме, несмотря на ТТГ>2,5.

Заключение: организм успешно компенсирует состояние, патологических сдвигов на уровне тканей нет. Динамическое наблюдение.

Вариант В: снижен только один-два маркера (например, только ГСПГ).

Заключение: необходим поиск внетиреоидных причин (заболевания печени, влияние медикаментов).

Несмотря на дороговизну подобного обследования, оно экономически обосновано, так как ранняя диагностика позволит:

1) Выявить начало заболевания за 1,5-3 года до того, как ТТГ выйдет за границы референса и раньше, чем это вызовет ряд других патологий (тяжелая дислипидемия, атеросклероз, гипертензия и др.), требующих дорогостоящего лечения.

2) Сэкономить трудовые ресурсы, сокращая диагностические поиски пациентов и обеспечивая быстрое их возвращение в состояние высокой работоспособности. Это снизит потери ВВП и уменьшит затраты предприятий на выплаты по больничным листам.

3) Оптимизировать лабораторные ресурсы: использование ТТГ как единственного маркера часто приводит к «ложно-отрицательным» результатам, из-за чего пациенты обращаются повторно с ухудшением состояния.

**Заключение.** Таким образом, учитывая современные проблемы диагностики гипотиреоза на субклинической стадии, предложен алгоритм мультипараметрического анализа белков, позволяющий более точно верифицировать заболевание и предотвратить его переход в манифестную стадию. Данный подход направлен на снижение риска системных осложнений и оптимизацию экономических затрат с дальнейшей апробацией на базе лаборатории протеомики Северо-Кавказского федерального университета.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Hypothyroidism: new insights and clinical challenges / L.H. Duntas, M.J. de Rooij, J.W. McAninch [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. – 2024. – Vol. 20. – No. 4. – P. 215-229. DOI: 10.1038/s41574-023-00942-1.

2. A Review of the Diagnosis and Management of Hypothyroidism / P.N. Taylor, D. Albrecht, A. Scholz [et al.] // JAMA. – 2024. – Vol. 331. – No. 10. – P. 865-876. DOI: 10.1001/jama.2023.26510.
3. The impact of COVID-19 on thyroid function and autoimmunity / L. Scappaticcio, F. Pitoia, K. Esposito [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2024. – Vol. 15. DOI: 10.3389/fendo.2024.132456.
4. Hypothyroidism in the elderly: Who should be treated and how? / V. Calsolaro, F. Niccolai, G. Pasqualetti [et al.] // Journal of the Endocrine Society. – 2018. – Vol. 3. – No. 1. – P. 146-158. DOI: 10.1210/js.2018-00207.
5. Air pollution and thyroid function – narrative review / K. Janiczko, K. Juszczyk, B. Grygiel-Gorniak [et al.] // Journal of Physiology and Pharmacology. – 2025. – Vol. 76. – No. 1. DOI: 10.26402/jpp.2025.1.01.
6. Hypothyroidism / L. Chaker, A.C. Bianco, J. Jonklaas, R.P. Peeters // The Lancet. – 2017. – Vol. 390. – No. 10101. – P. 1550-1562. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
7. Chiovato, L. Hypothyroidism: Challenges in Diagnosis and Management of a Common Condition / L. Chiovato, F. Magri, A. Carlé // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12. – No. 11. DOI: 10.3390/jcm12113754.
8. Faber, J. Cardiovascular disease and thyroid function / J. Faber, C. Selmer // Frontiers of Hormone Research. – 2014. – Vol. 43. – P. 45-56. DOI: 10.1159/000360558.
9. Interpretation of TSH and T4 for diagnosing minor alterations in thyroid function: a comparative analysis of two separate longitudinal cohorts / S. Andersen, J. Karmisholt, N.H. Bruun [et al.] // Thyroid Research. – 2022. – Vol. 15. – No. 1. – P. 19. DOI: 10.1186/s13044-022-00137-1.
10. Hypothyroidism: Lancet Seminar / L. Chaker, A.S. Razvi, B. Biondi [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2024. – Vol. 12. – No. 3. – P. 195-212. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00277-2.
11. Peeters, R.P. Subclinical Hypothyroidism / R.P. Peeters // The New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 388. – No. 25. – P. 2356-2365. DOI: 10.1056/NEJMcp2206634.
12. The impact of environmental factors and contaminants on thyroid function and disease from fetal to adult life: current evidence and future directions / M.E. Street, A.M. Shulhai, M. Petraroli [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1429884. DOI: 10.3389/fendo.2024.1429884.
13. Interference on Iodine Uptake and Human Thyroid Function by Perchlorate-Contaminated Water and Food / G. Lisco, A. De Tullio, V.A. Giagulli [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12. – No. 6. – P. 1669. DOI: 10.3390/nu12061669.
14. Association between toxic heavy metals and noncancerous thyroid disease: a scoping review / M.R. Rafi'i, M.H. Ja'afar, A.M. Nawi [et al.] // PeerJ. – 2025. – Vol. 13. – P. e18962. DOI: 10.7717/peerj.18962.
15. Ghassabian, A. Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the Effect of Endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment / A. Ghassabian, L. Trasande // Frontiers in Endocrinology. – 2018. – Vol. 9. – P. 204. DOI: 10.3389/fendo.2018.00204.
16. Цанава, И.А. Субклинический гипотиреоз: лечить или наблюдать? / И.А. Цанава, С.В. Булгакова, А.В. Меликова // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 6(48). – С. 98-108. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2020.6.12. [in English] Tsanava I.A., Bulgakova S.V., Melikova A.V. Subclinical hypothyroidism: treat or watch? *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*, 2020, no. 6, pp. 98-108. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2020.6.12.
17. Surks, M.I. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism / M.I. Surks, J.G. Hollowell // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – Vol. 92. – No. 12. – P. 4560-4567. DOI:10.1210/jc.2007-1499.
18. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol. 87. – No. 2. – P. 489-499. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182.
19. Differences in the Plasma Proteome of Patients with Hypothyroidism before and after Thyroid Hormone Replacement: A Proteomic Analysis / A.A. Alfadda, H. Benabdelkamel, A. Masood [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19. – No. 1. – P. 88. DOI: 10.3390/ijms19010088.
20. Identification of related long non-coding RNAs and mRNAs in subclinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism complicated with type 2 diabetes / S. Pang, H. Zhang, X.G. Sun [et al.] // Endokrynologia Polska. – 2020. – Vol. 71. – No. 3. – P. 226-236. DOI: 10.5603/EP.a2020.0019.
21. Содержание иммунорегуляторных белков и цитокинов в крови при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы / Т.П. Маклакова, В.Н. Зорина, Т.Т. Шепель, [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 6. – С. 10-13. [in English] Maklakova T.P., Zorina V.N., Shepel' T.T. et al. The levels of immunoreactive proteins and cytokines in the blood of the patients presenting with autoimmune thyroid diseases. *Problems of Endocrinology*, 2014, vol. 60, no. 6, pp. 10-13.

22. Левченко, И.А. Субклинический гипотиреоз / И.А. Левченко, В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48. – № 2. – С. 13-22. DOI: 10.14341/probl11502. [in English] Levchenko I.A., Fadeev V.V. Subclinical hypothyrosis. *Problems of Endocrinology*, 2002, vol. 48, no. 2, pp. 13-22. DOI: 10.14341/probl11502.
23. Metabolic and vascular effects of subclinical hypothyroidism / A. Jabbar, A. Pingitore, S.H.S. Pearce [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. – 2017. – Vol. 13. – No. 9. – P. 513-525. DOI: 10.1038/nrendo.2017.77.
24. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу / В.В. Фадеев, Т.Б. Моргунова, Г.А. Мельниченко [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 4-13. [in English] Fadeev V.V., Morgunova T.B., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*, 2021, vol. 17, no. 1, pp. 4-13.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**
**Инна Николаевна Чадова** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патологии, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, e-mail: innachadova@yandex.ru.
**Николай Георгиевич Беляев** – доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии и патологии, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, e-mail: belyaev_nikolay@mail.ru.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**
**Inna N. Chadova** – Candidate in Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Physiology and Pathology, North-Caucasus Federal University, Stavropol, e-mail: innachadova@yandex.ru.
**Nikolay G. Belyaev** – Doctor of Biological Sciences, Professor at the Department of Physiology and Pathology, North-Caucasus Federal University, Stavropol, e-mail: belyaev_nikolay@mail.ru.

**Для цитирования:** Чадова, И.Н. Современные проблемы диагностики субклинического первичного гипотиреоза и перспективы применения белковых маркеров / И.Н. Чадова, Н.Г. Беляев // Современные вопросы биомедицины. – 2026. – Т. 10. – № 3(38). DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_30

**For citation:** Chadova I.N., Belyaev N.G. Current challenges in the diagnosis of subclinical primary hypothyroidism and prospects for the use of protein markers. *Modern Issues of Biomedicine*, 2026, vol. 10, no. 3(38). DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_30